

**Hat das Nahrungseiweiß beim Menschen
einen Einfluß auf die 5-Hydroxyindolessig-
säure-Ausscheidung im Urin?**

Dieter Krombach

1962

Aus der Nervenlinik der Stadt und Universität

Frankfurt /Main

(Direktor: Prof.Zutt)

Hat das Nahrungseiweiß beim Menschen einen Einfluß
auf die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin ?

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt / Main

vorgelegt von
Dieter K r o m b a c h
aus Dresden

Frankfurt / M. 1962.



Dekan: Prof.Dr.W.Krücke
Referent: Prof.Dr.R.Frowein
Korreferent: Prof.Dr.G. Taubmann
Mündliche Prüfung: 18.10.1962

Hat das Nahrungseiweiss beim Menschen einen Einfluss auf die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin ?

Shaw und Woolley (25) entwickelten 1954 eine Theorie der Psychosegenese, in deren Mittelpunkt eine Störung des Serotoninstoffwechsels stand. Serotonin, ein biogenes Amin, ist chemisch 5-Hydroxytryptamin. Es wird im Organismus durch die Monoaminoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) abgebaut, wobei die Umwandlungsrate 60-100 % beträgt.

Durch die Bestimmung der 5-HIES im Urin erhält man Einblick in den Serotoninstoffwechsel. Bei gesteigertem Serotoninumsatz (z.B. Carcinoidsyndrom) ist die 5-HIES-Ausscheidung vermehrt, bei erniedrigtem Serotoninumsatz (z.B. durch Monoaminoxidasehemmer) dagegen vermindert.

Es war daher im Hinblick auf die oben angeführte Theorie von Interesse, die 5-HIES-Ausscheidung im Urin bei Geisteskranken zu untersuchen. Ergebnisse derartiger Versuche sind aus Tabelle I zu ersehen. Es ergibt sich daraus, dass die Resultate nicht übereinstimmen. Von einer Arbeitsgruppe in der Nervenklinik der Stadt und Universität Frankfurt/M. werden seit längerer Zeit Untersuchungen über die 5-HIES-Ausscheidung bei Geisteskranken, zum Teil nach Eingriff in den Serotoninstoffwechsel, durchgeführt. Um auch kleine Ausscheidungsveränderungen zu erkennen, wurde die 5-HIES-Ausscheidung in kurzen Zeitabständen gemessen. Dabei ergaben sich bei der Bestimmung der 5-HIES-Mengen zunächst erhebliche Schwankungen der Ausscheidung. Wegen der strukturellen Ähnlichkeiten zwischen 5-Hydroxytryptamin, insbesondere seiner Vorstufe 5-Hydroxytryptophan, und der essentiellen Aminosäure Tryptophan, war daran zu denken, dass die aufgenommene Nahrung, besonders das Eiweiss mit seinem Gehalt an Tryptophan, einen Einfluss auf die Höhe der 5-HIES-Ausscheidung im Urin hat. Es ist aus Isotopenversuchen von Udenfriend und Mitarbeitern (23) bekannt, dass das Nahrungstryptophan zu 1% in 5-HIES umgewandelt wird.

Tabelle I

HIES-Werte im Urin bei Gesunden und bei Schizophrenen
ohne Belastung und nach Belastung mit Serotonin und
Tryptophan.

Belastung	HIES-Werte im Urin		Autor
	Gesunde	Schizophrene	
	normal	normal	Haverback(9)
	normal	normal	Todrick(7)
	normal	normal	Erspamer(3)
	normal	normal	Zeller(4)
	normal	normal	Buscaino(5)
	normal	normal	Sano (6)
	normal	normal	Feldstein(19)
	normal	erniedrigt	Kopin(20)
	normal	erniedrigt	Leyton(10)
	normal	erniedrigt	Lauer(8)
	normal	erhöht	Banerjee(11)
Serotonin	normal	erhöht	Erspamer(3)
Serotonin	normal	erhöht	Buscaino(5)
Serotonin	normal	erhöht	Sano(6)
Serotonin	erhöht	erhöht	Tabachnik(22)
Tryptophan	erhöht	normal	Zeller(4)
Tryptophan	erhöht	normal	Kopin(20)
Tryptophan	normal	erhöht	Feldstein(19)
Tryptophan	erhöht	erhöht	Banerjee(11)
Tryptophan	erhöht	normal	Lauer(8)
Tryptophan	erhöht		Anderson(13)
Tryptophan	z.T.erhöht z.T.normal		Buscaino(5)
Nahrungseiweiss normal			Feldstein(19)
Nahrungseiweiss normal			Todrick (7)

Bei Carcinoidkranken ist die Umwandlungsrate wesentlich grösser. Man nimmt an, dass dabei bis zu 70 % des Tryptophans in 5-Hydroxytryptophan umgewandelt werden und findet dementsprechend auch erhebliche Ausscheidungsveränderungen der 5-HIES in Abhängigkeit von der Eiweisszufuhr.

Eiweissbelastungen bei Gesunden ergaben widersprechende Ergebnisse. Anderson (13) fand beim Menschen nach einer Belastung mit 3,5 g Tryptophan eine Verdoppelung der 5-HIES-Werte im Urin. Lauer(8) fand nach Tryptophanbelastungen bei Gesunden einen Anstieg der 5-HIES-Ausscheidung im Urin. Buscaino (5) gibt an, dass er in einigen Fällen durch orale Tryptophangabe einen Anstieg der 5-HIES-Ausscheidung im Urin beobachten konnte. Zeller(4) belastete Gesunde und Schizophrene mit 50 mg Tryptophan pro kg Körpergewicht. Er fand nach der Belastung bei Gesunden einen deutlichen Anstieg der 5-HIES-Werte im Urin um fast das Doppelte des Ausgangswertes. Feldstein (19) berichtete, dass er bei drei normalen Versuchspersonen durch dreitägige eiweiss- oder kohlehydrat- oder fettreiche Kost keine Veränderungen der 5-HIES-Werte im Urin finden konnte, auch nicht bei täglicher Belastung mit 750 mg l-Tryptophan per os. Todrick (7) konnte nach einem normalen Mittagessen kein Ansteigen des 5-HIES-Wertes im Urin beobachten.

Ich habe die Frage der Beeinflussung der 5-HIES-Werte im Urin durch eiweisshaltige Kost beim Menschen noch einmal geprüft, indem ich die 5-HIES-Ausscheidung nicht als 24 - Stundenwert bestimmt, sondern in kürzeren Zeitabständen (6 Stunden) gemessen habe in der Annahme, die möglicherweise auftretenden, nur kurz dauernden Schwankungen sicherer erfassen zu können. Der Zweck dieser Versuchsreihen war es zu ermitteln, ob es bei Untersuchungen über den Serotoninstoffwechsel notwendig ist, ausser serotoninhaltigen Früchten, deren Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung inzwischen sicher feststeht (2,12,13,14,15,16,17,18,21), auch eiweissreiche Nahrungsmittel für die Dauer der Untersuchungen zu entziehen.

Methodik.

Ich habe die in 6 Stunden ausgeschiedenen 5-HIES-Mengen gemessen und daraus den Stundenwert ermittelt. Auf dieser Basis habe ich auch die 5-HIES-Ausscheidung bei Tag und bei Nacht untersucht.

Die 5-HIES-Konzentration im Urin wurde von mir nach der von Udenfriend und Mitarbeitern (1) angegebenen Methode colorimetrisch bestimmt. Der Urin wurde bis zur Untersuchung, die jeweils am nächsten Tag erfolgte, nach Ansäuern mit einigen Tropfen 25%iger Salzsäure im Eisschrank aufgehoben.

Die einzelnen Schritte waren die folgenden:

- 1) In ein Zentrifugenglas 6 ccm Urin pipettieren
- 2) 6 ccm 2,4-Dinitrophenylhydrazin
- 3) 30 Minuten stehen lassen
- 4) 25 ccm Chloroform zusetzen
- 5) 5 Minuten schütteln
- 6) 5 Minuten zentrifugieren
- 7) Chloroform absaugen und verwerfen
- 8) 25 ccm Chloroform zusetzen
- 9) 5 Minuten schütteln
- 10) 5 Minuten zentrifugieren
- 11) in ein neues Zentrifugenröhrchen:
 - 4 g Kochsalz
 - 25 ccm Äther
 - 10 ccm der überstehenden Flüssigkeitsschicht des 2. Zentrifugats
- 12) 5 Minuten schütteln
- 13) 5 Minuten zentrifugieren
- 14) in einen Schütteltrichter:
 - 1,5 ccm Phosphatpuffer
 - 20 ccm des überstehenden Äthers vom 3. Zentrifugat
- 15) Schütteltrichter 5 Minuten schütteln

- 16) untere Flüssigkeitsschicht in ein Reagensglas ablassen
- 17) in ein 2.Reagensglas 1 ccm vom 1.Reagensglas überpipettieren
- 18) 0,5 ccm alpha-nitroso-beta-naphthol zusetzen
- 19) 0,5 ccm frisch bereitetes Nitritreagens zusetzen
- 20) 5 Minuten Wasserbad bei 37 Grad Celsius
- 21) mit 5 ccm Äthylacetat ausschütteln und das Äthylacetat absaugen
- 22) ein 2.Mal mit 5 ccm Äthylacetat ausschütteln und das Äthylacetat absaugen
- 23) spektrophotometrische Messung der Farbintensität
- 24) Ermittlung der 5-HIES-Konzentration mit Hilfe von einer mit Standardlösungen angelegten Eichkurve
- 25) Errechnung der Stundenwerte der 5-HIES-Ausscheidung nach der Formel

$$\frac{\text{Gamma}}{6} \quad \times \quad \frac{\text{Urinmenge}}{\text{Stunden}} = \frac{\text{Gamma}}{\text{Stunde.}}$$

Als Versuchspersonen dienten uns 4 Gesunde und 9 Patienten der Frankfurter Universitätsnervenklinik im Alter von 20 bis 40 Jahren. Bei den gesunden Versuchspersonen handelte es sich um 2 Krankenschwestern, einen Arzt und einen Studenten. Unter den 9 Patienten befanden sich 2 milieugeschädigte Jugendliche, 1 Angiomatosis, 1 Angiom, 1 Hebephrenie, 1 Epilepsie und 1 Hirntumor. Die gesunden Versuchspersonen verrichteten ihre normale Tagesarbeit, die Patienten befanden sich in stationärer Beobachtung. Besonderheiten der Kost und andere exogene Einflüsse werden in der Diskussion behandelt.

1. Versuchsreihe.

Ich habe in einer ersten Versuchsreihe bei 8 Versuchspersonen die 5-HIES-Ausscheidung im Urin kontrolliert. Sie wurden dazu angehalten, in bestimmten Zeitabständen (7 - 12, 12-17, 17- 22, 22 - 7 Uhr) Urin zu sammeln. Ziel dieser Versuchsreihe war, eine möglicherweise bestehende Tagesschwankung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin zu erkennen. Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe sind aus Tabelle II zu ersehen.

Diskussion der Werte aus der 1. Versuchsreihe.

In Tabelle II habe ich die ausgeschiedenen HIES-Mengen in Gamma pro Stunde zusammengestellt. Es geht daraus hervor, dass keine auffallenden Unterschiede in der HIES-Ausscheidung zwischen den gesunden und kranken Versuchspersonen bestehen. Auch lässt sich auf Grund der vorliegenden Befunde nichts aussagen über gesetzmässige Rhythmen der 5-HIES-Ausscheidung während eines Tages. Auffallend hohe HIES-Ausscheidungen beobachtete ich bei einem 16jährigen sehr kräftig entwickelten Jungen (P.S 81,5 kg 180 cm).

Bemerkenswert ist, dass bei der ersten Versuchsperson die täglich gegen 17 Uhr eingenommene Hauptmahlzeit - obwohl stets fleischhaltig - nicht von einem signifikanten Anstieg des 22-Uhr-Wertes begleitet ist. Auffallend ist ein Absinken der 5-HIES-Werte im Urin im Anschluss an diagnostische und therapeutische Eingriffe. So fällt bei der ersten Versuchsperson am 1. Tag der Abendwert gegen den Nachmittagswert im Anschluss an eine Kurzwellentherapie deutlich ab. Die 6. Versuchsperson bekam am 3. Versuchstag eine Luftencephalographie. Ihre 5-HIES-Werte sind an diesem Tag niedriger als an den beiden anderen. Allerdings liegen diese Werte alle noch im Bereich der normalen Schwankungsbreite. So interessant diese Befunde auch sein mögen, sie müssen, um einen Aussagewert zu erhalten, reproduziert werden.

Eine Abhängigkeit der HIES-Werte von Arbeits- oder Ruhepausen, vom Trinken grosser Flüssigkeitsmengen oder von psychischen Spannungen konnte ich nicht beobachten.

Tabelle II.

(Werte in Gamma pro Stunde)

VP = Versuchsperson

1. VP (D.K.)	Uhrzeit	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
	22 - 7	92	135	178	207
	7 - 12	171	183	225	
	12 - 17	106	158	265	
	17 - 22	73	194	171	
2. VP (P.S.)	22 - 7		375	374	367
	7 - 12	353	326	218	
	12 - 17	273	308	395	
	17 - 22	365	208	347	
3. VP (S.R.)	22 - 7	161	201	161	
	7 - 12	121	215	264	
	12 - 17	200	165	269	
	17 - 22	268	226	100	
4. VP (D.M.)	23 - 7	188	214	67	191
	7 - 12	182	160	191	
	12 - 18	147	157	243	
	18 - 23	176	380	166	
5. VP (S.E.)	22 - 7	66	235	80	
	7 - 12	107	232	146	
	12 - 17	203	209	285	
	17 - 22	198	140	483	
6. VP (H.W.)	22 - 6		134	92	
	6 - 12		169	111	
	12 - 18	227	170	137	
	18 - 22	188	208		
7. VP (H.Sch.)	22 - 6		134	84	138
	6 - 12	135	111	130	132
	12 - 18	183	80	126	
	18 - 22	148	60	94	
8. VP (B.W.)	22 - 6		183	242	160
	6 - 13	197	129	250	153
	13 - 18	190	265	156	
	18 - 22	365	144	192	

Tabelle III.

Tabellarische Übersicht der HIES-Werte bei eiweissarmer Kost

1. Versuchsperson (D.K.)

<u>Uhrzeit</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>
23 - 7	57	83	65	87
7 - 14	77	88	130	
14 - 19	61	71	84	
19 - 23	62	96	136	

2. Versuchsperson (F.S.)

<u>Uhrzeit</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>
23 - 6	210	135	117	74
6 - 12	206	138	111	
12 - 17	185	130	90	
17 - 23	189	113	73	

3. Versuchsperson (W.N.)

23 - 6	182	138	145	128
6 - 12	153	161	131	
12 - 18	167	153	119	
18 - 23	118	146	144	

Diskussion der Werte aus der 2. Versuchsreihe.

In der 2. Versuchsreihe wurden drei Versuchspersonen jeweils 3 Tage lang eiweissarm ernährt. Sie bekamen an eiweisshaltiger Kost täglich mittags nur 2 Eier. Es handelte sich um einen Studenten, eine Patientin mit Hirntumor und einen milieugeschädigten Jugendlichen. Die Ergebnisse der 2. Versuchsreihe sind aus Tabelle III zu ersehen.

1) Eine Person (D.K.) war auch an der 1. Versuchsreihe beteiligt. Es liegen also von ihr Messergebnisse bei normaler Kost und bei eiweissarmer Kost vor. Einen Vergleich dieser Werte gibt folgende Übersicht:

Durchschnittlicher Morgenwert: (22 - 7 Uhr)

a) bei normaler Kost	153	Gamma	pro	Stunde
b) bei eiweissarmer Kost	73	"	"	"

Durchschnittlicher Mittagswert: (- 12Uhr)

a) bei normaler Kost	193	Gamma	pro	Stunde
b) bei eiweissarmer Kost	98	"	"	"

Durchschnittlicher Nachmittagswert: (12-17 Uhr)

a) bei normaler Kost	176	Gamma	pro	Stunde
b) bei eiweissarmer Kost	72	"	"	"

Durchschnittlicher Abendwert: (17 - 22 Uhr)

a) bei normaler Kost	146	Gamma	pro	Stunde
b) bei eiweissarmer Kost	98	"	"	"

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, dass bei dieser Versuchsperson die HIES-Werte im Urin bei eiweissarmer Kost niedriger sind als bei normaler Kost.

2) Bei der 2. Versuchsperson fällt auf, dass die HIES-Werte im Urin, von kleinen Gegenbewegungen abgesehen, die Tendenz erkennen lassen, von Tag zu Tag und vom Morgen zum Abend abzusinken. Bemerkenswert ist, dass die täglich zum Mittagessen verzehrten 2 Eier sich nicht in einem folgenden Anstieg der HIES-Werte im Urin manifestieren. Bei einer längeren Beobachtungsdauer hätte sich aber vielleicht doch ein HIES-Minimum eingestellt. Dieses Versuchsergebnis erlaubt jedoch keine eindeutige Feststellung.

3) Bei der 3. Versuchsperson liess sich keine auffallende Veränderung der HIES-Ausscheidung im Urin bei eiweiss- armer Kost nachweisen. Bemerkenswert ist lediglich, dass der Ausgangswert vom ersten Versuchstage nicht mehr erreicht wurde. Nach dem Verzehren der täglichen Eiweissration in Form von 3 Eiern zum Mittagessen liess sich kein Anstieg der HIES-Werte im Urin nachweisen. Die Urinwerte schwankten an den 3 Versuchstagen nur in einem relativ kleinen Bereich. Es erhob sich daher die Frage, ob sich bei längerer eiweissarmer Ernährung der HIES-Wert im Urin auf ein Minimum einstellen liesse. Dies gab den Anlass zu der dritten Versuchsreihe.

Diskussion der Werte aus der 3. Versuchsreihe.

In einer dritten Versuchsreihe wurde eine Versuchsperson 3 Wochen lang untersucht. Sie bekam zum Mittagessen eine normale Kost, bestehend aus Kartoffeln, 100 g Fleisch und Gemüse, wurde sonst jedoch eiweissarm ernährt. Eiweissarm bedeutet, dass die Versuchsperson morgens und abends nur Brot und Marmelade und süssen Tee oder Kaffee bekam. Es ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss eines eiweiss- haltigen Mittagessens auf den Stoffwechsel unterschiedlich

lange anhalten kann. Er ist in seiner Dauer natürlich abhängig von der Aufschliessbarkeit und damit der Verweildauer der Nahrung im Darm. Hinzu kommt noch eine gewisse Unzuverlässigkeit des Patienten, eines milieugeschädigten Jugendlichen.

Die Ergebnisse der 3. Versuchsreihe sind aus Tabelle IV zu ersehen.

Auffallend ist die Erhöhung des Nachmittagswertes gegenüber dem Mittagswert besonders am 7., 11., 13. und 15. Tag. Ein Vergleich dieser Werte mit der Zusammensetzung des Mittagessens an den betreffenden Tagen ergibt keine befriedigende Erklärung. Das Rindfleisch, das die Versuchsperson an diesem Tage ass, kann man für diesen Anstieg nicht verantwortlich machen, weil sie auch an anderen Tagen Rindfleisch bekommen hat. Das Gleiche gilt auch für die Nachspeise in Form von Apfelsinen und Äpfeln.

Bemerkenswert ist, dass am 9. Tag, als der Patient 3 russische Eier gegessen hatte, der Nachmittagswert gegenüber dem Mittagswert kaum verändert war.

Die eigentliche Fragestellung dieser dritten Versuchsreihe lautete: Lässt sich der HIES-Wert im Urin durch weitgehende Ausschaltung des Nahrungsbeiwasses auf einen relativ konstanten niedrigen Wert einstellen? Diese Frage muss nach dem Ausfall der Versuchsreihe verneint werden. Es ist allerdings zu bedenken, dass das uneingeschränkte Mittagessen doch einen erheblichen Störfaktor für die Beurteilung der Ergebnisse darstellen kann.

Tabelle IV.

Ergebnisse der 3. Versuchsreihe.

HIES - Werte im Urin bei dreiwöchiger eiweissarmer Kost.
(H.D.)

<u>Uhrzeit</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>	<u>5.Tag</u>
22 - 6	138	122	125	137	142
6 - 12	117	139	175	132	172
12 - 18	136	165	183	183	199
18 - 22	116	107	158	144	131

<u>Uhrzeit</u>	<u>6.Tag</u>	<u>7.Tag</u>	<u>8.Tag</u>	<u>9.Tag</u>	<u>10.Tag</u>
22 - 6	156	143	136	153	249
6 - 12	125	147	156	189	189
12 - 18	152	335	166	182	255
18 - 22	174	222	107	159	319

<u>Uhrzeit</u>	<u>11.Tag</u>	<u>12.Tag</u>	<u>13.Tag</u>	<u>14.Tag</u>	<u>15.Tag</u>
22 - 6	293	130	208	244	179
6 - 12	183	155	156	169	128
12 - 18	303	195	246	217	311
18 - 22	280	204	236	163	528

<u>Uhrzeit</u>	<u>16.Tag</u>	<u>17.Tag</u>	<u>18.Tag</u>	<u>19.Tag</u>
22 - 6	262	235	185	178
6 - 12	225	230	175	162
12 - 18	285	278	225	274
18 - 22	195	235	208	

24-Stundenwerte der HIES-Ausscheidung im Urin.

Das vorliegende Zahlenmaterial ermöglicht auch eine Angabe von 24-Stundenwerten der HIES-Ausscheidung im Urin. Die täglich pro Stunde ausgeschiedenen Durchschnittswerte wurden von 12 Versuchspersonen an 3 Tagen tabellarisch zusammengestellt.(Tab.V).

Tabelle V.

	1.Vp.	2.Vp.	3.Vp.	4.Vp.	5.Vp.	6.Vp.
1.Tag	175	347	188	179	144	189
2.Tag	178	277	202	173	202	151
3.Tag	217	394	198	184	249	
	7.Vp.	8.Vp.	9.Vp.	10.Vp.	11.Vp.	12.Vp.
1.Tag	150	234	71	176	139	163
2.Tag	84	195	80	123	138	150
3.Tag	122	189	109	87	135	164
<u>eiweissarme Kost</u>						

Aus dieser Gegenüberstellung der 24-Stundenwerte der HIES-Ausscheidung im Urin erkennt man, dass bei uneingeschränkter Nahrungsaufnahme die Werte bei den einzelnen Versuchspersonen von Tag zu Tag schwanken. Bemerkenswert niedrig sind die Schwankungen von einem zum anderen Tag bei der ersten, dritten, vierten und sechsten Versuchsperson. Die Werte der neunten bis zwölften Versuchsperson könnten dafür sprechen, dass bei eiweissarmer Kost die HIES-Werte im Urin auf einem niedrigeren Niveau schwanken.

Tag- und Nachtwerte der HIES-Ausscheidung im Urin.

Mein Zahlenmaterial habe ich auch zu einer Gegenüber -
stellung der durchschnittlichen Tag- und Nachtstundenwerte
der HIES-Ausscheidung im Urin verwandt. Bei den einzelnen
Versuchspersonen lässt sich dabei keine Gesetzmässigkeit
eruiieren, bald sind die Tageswerte, bald die Nachtwerte
höher. Fasst man alle 45 Tag-Nacht-Vergleichswerte zu-
sammen, so liegt in 18 Fällen der durchschnittliche
Stundenwert bei Tag über dem der Nacht, und in 24 Fällen
ist der Nachtwert gegenüber dem Tagwert erhöht. In drei
Fällen ist der Stundenwert bei Tag und bei Nacht gleich.
Man kann hieraus schliessen, dass der Stundenwert der
HIES-Ausscheidung im Urin bei Tag und bei Nacht nicht
grundsätzlich verschieden ist. Dies deckt sich auch mit
den Angaben von Langemann(27), Buscaino(5) und Rodnight(26)
Eine Gesetzmässigkeit ist jedoch aus den vorliegenden
Befunden nicht zu erkennen.

Die Tag- und Nachtwerte der HIES-Ausscheidung im Urin
sind aus Tabelle VI zu ersehen.

Tabelle VI.

	<u>Tag(7 - 22Uhr)</u>	<u>Nacht (22 - 7 Uhr)</u>
1. Versuchsperson		92
	116	135
	178	178
	220	207
2. Versuchsperson	330	375
	281	374
	320	367
3. Versuchsperson		161
	196	201
	202	161
	211	

Tag (7 - 22 Uhr) Nacht (22 - 7 Uhr)

4. Versuchsperson		188
	168	214
	246	67
	200	191
5. Versuchsperson		66
	169	235
	193	80
	305	
6. Versuchsperson	138	134
	182	92
	124	
7. Versuchsperson	155	134
	84	84
	116	138
8. Versuchsperson	250	183
	179	242
	137	160
9. Versuchsperson		57
	66	83
	85	65
	116	87
10. Versuchsperson		210
	190	135
	126	113
	91	74
11. Versuchsperson	135	182
	154	138
		145

Tag (7 - 22 Uhr) Nacht (22 - 7 Uhr

12. Versuchsperson		138
	123	116
	89	107
	172	137
	153	142
	167	156
	150	143
	235	136
	143	153
	176	249
	254	293
	205	130
	185	208
	213	244
	183	179
	322	262
	235	235
	247	185
	203	178

Da, wie in der Diskussion noch zu zeigen sein wird, meine eigenen Versuchsreihen keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten und die Entwicklung der Methodik im Labor in - zwischen Fortschritte gemacht hatte, wurden mir von dem Labor der Universitätsnervenklinik Frankfurt(Main) die Versuchsreihen 4 und 5 zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Diskussion der Werte der 4. Versuchsreihe.

In der 4. Versuchsreihe wurde ein Patient 9 Tage lang mit uneingeschränkter Kost ernährt und seine HIES- Ausscheidung im Urin überwacht. Die Werte dieser Messungen sind aus Tabelle VII zu ersehen.

Die auftretenden Schwankungen der stündlich gemessenen HIES-Werte im Urin lagen innerhalb der normalen Schwankungsbreite und konnten in keinen Zusammenhang gebracht werden mit der eingenommenen Kost.

Tabelle VII.

<u>1. Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>	<u>2.Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	9 - 10	219		9 - 10	345
	10 - 11	284		10 - 11	304
	11 - 12	337		11 - 12	367
	12 - 13	518		12 - 13	237
	13 - 14	162		13 - 14	421
	14 - 15	401		14 - 15	239
	15 - 16	264		15 - 16	273
	16 - 17	253		16 - 17	285
	17 - 18	428		17 - 18	259
	18 - 19	331		18 - 19	280
	19 - 20	435		19 - 20	349
	20 - 8	239		20 - 8	274
<u>3. Tag</u>	9 - 10	325	<u>4.Tag</u>	9 - 10	413
	10 - 11	254		10 - 12	222
	11 - 12	309		12 - 14	248
	12 - 13	296		14 - 15	283
	13 - 14	150		15 - 16	267
	14 - 15	218		16 - 17	245
	15 - 16	327		17 - 18	413
	16 - 17	208		18 - 19	244
	17 - 18	297		19 - 20	368
	18 - 19	311		20 - 8	238
	19 - 20	296			
	20 - 8	244			

<u>5.Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>	<u>6.Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	9 - 10	301		9 - 10	244
	10 - 11	226		10 - 11	295
	11 - 12	271		11 - 12	432
	12 - 13	251		12 - 13	127
	13 - 14	297		13 - 14	196
	14 - 15	230		14 - 15	233
	15 - 16	301		15 - 16	246
	16 - 17	412		16 - 17	234
	17 - 18	502		17 - 18	275
	18 - 19	341		18 - 19	447
	19 - 20	558		19 - 20	546
	20 - 8	339		20 - 8	275

<u>7.Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>	<u>8.Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	9 - 10	372		9 - 10	271
	10 - 11	324		10 - 11	317
	11 - 12	175		11 - 12	329
	12 - 13	338		12 - 13	273
	13 - 14	280		13 - 14	325
	14 - 15	243		14 - 15	305
	15 - 16	302		15 - 16	
	16 - 17	311		16 - 17	306
	17 - 18	239		17 - 18	222
	18 - 19	250		18 - 19	345
	19 - 20	376		19 - 20	261
	20 - 8	229		20 - 8	202

<u>9. Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	9 - 10	242
	10 - 11	349
	11 - 12	350
	12 - 13	377
	13 - 14	215
	14 - 15	277
	15 - 16	223
	16 - 17	216
	17 - 18	336
	18 - 19	406
	19 - 20	348
	20 - 8	

In einer 5. Versuchsreihe wurde bei einem Patienten stündlich der HIES-Wert im Urin bestimmt. Er wurde täglich mit einer grossen Menge Eiweiss belastet. Die bestimmten Werte ergeben eindeutig, dass die HIES-Konzentration im Urin nach Zufuhr grosser Eiweissmengen nicht ansteigt. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle VIII zusammengestellt.

Tabelle VIII.

<u>1. Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	8 - 9	431
	9 - 10	313
	10 - 11	337
	11 - 12	264
	(12 Uhr: 1 Pfd. Rumpsteak)	
	12 - 13	305
	13 - 14	296
	14 - 15	321
	15 - 16	260

Tabelle VIII.

<u>2. Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	8 - 9	436
	9 - 10	364
	10 - 11	331
	11 - 12	292
	(12 Uhr: 10 rohe Eier)	
	12 - 13	304
	13 - 14	318
	14 - 15	366
	15 - 16	314

<u>3. Tag</u>	<u>Uhrzeit</u>	<u>Gamma/Std.</u>
	8 - 9	355
	9 - 10	313
	10 - 11	340
	11 - 12	342
	(12 Uhr: 1 Pfd.Quark)	
	12 - 13	292
	13 - 14	283
	14 - 15	356
	15 - 16	351

D I S K U S S I O N .

Das Ziel meiner Versuchsreihen war nachzuprüfen, ob sich eine Beeinflussung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin durch das in der Nahrung enthaltene Eiweiss nachweisen lässt. Nach den ersten Versuchsreihen sah es so aus, als ob der Eiweissgehalt der Nahrung eine Bedeutung für die Höhe des 5-HIES-Wertes im Urin haben könnte. Das gilt besonders für den Befund, den wir bei der Versuchsperson erheben konnten, die an den Versuchsreihen mit normaler und mit eiweissarmer Kost teilgenommen hatte. Bei eiweissarmer Kost lagen in diesem Falle die 5-HIES-Werte im Urin niedriger als bei normaler Kost.

Gegen eine Einflussnahme des Nahrungseiweisses auf die 5-HIES-Ausscheidung im Urin spricht allerdings die Tatsache, dass gerade in der Versuchsreihe mit eiweissarmer Kost nach dem Genuss der täglichen Eiweissration in Form von 2 - 3 Eiern zum Mittagessen meistens kein Anstieg des folgenden 5-HIES-Wertes im Urin nachzuweisen war.

Die dritte Versuchsreihe lässt sich auch nicht im Sinne einer Beeinflussung des 5-HIES-Wertes im Urin durch das Eiweiss der Nahrung verwerten.

Eindeutig gegen einen Einfluss des Tryptophans im Nahrungseiweiss auf den 5-HIES-Wert im Urin sprechen die vierte und fünfte Versuchsreihe. Von Bedeutung ist besonders die fünfte Versuchsreihe, in der ein Patient grosse Mengen Eiweiss mit der Nahrung zugeführt bekam und die 5-HIES-Ausscheidung im Urin nur im Bereich der Norm schwankte.

Die Ergebnisse dieser beiden letzten Versuchsreihen waren so eindeutig, dass wir sie für massgeblich gehalten haben. Die Tatsache, dass die Resultate der ersten Versuchsreihen nicht so sichere Aussagen erlaubten, ist durch eine in - zwischen erzielte Verbesserung der Methodik zu erklären. Arbeitsgänge, die vorher manuell und mit unterschiedlicher Intensität ausgeführt wurden, haben wir später maschinell und dadurch mit grösserer Exaktheit durchgeführt. In den

beiden letzten Versuchsreihen wurde die Zuverlässigkeit der Ergebnisse weiterhin dadurch verbessert, dass die Patienten für die Dauer der Experimente in einem Raum neben dem Labor untergebracht wurden und auf diese Weise bezüglich ihrer Nahrung und Urinausscheidung genau überwacht werden konnten.

Andere Autoren haben Resultate veröffentlicht, die zum Teil mit den hier vorgelegten übereinstimmen, zum Teil aber auch ihnen widersprechen. Erspamer(3) und Rodnight(26) haben 1954 bzw. 1956 die Vermutung geäußert, dass das Nahrungseiweiß einen Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung im Urin haben könnte. Die Ergebnisse von Feldstein(19) und Todrick(7) decken sich mit der von mir aufgestellten Beobachtung, dass durch eiweißreiche Kost der 5-HIES-Wert im Urin nicht verändert wird.

Die im folgenden zitierten Autoren haben die 5-HIES-Ausscheidung im Urin nach Belastung mit Tryptophan gemessen. Buscaino(5) gibt an, dass er bei einzelnen Fällen durch orale Gabe von Tryptophan einen Anstieg des 5-HIES-Wertes im Urin erzielen konnte.

Lauer(8) beobachtete eine unterschiedliche Verwertbarkeit von Tryptophanbelastungen bei Schizophrenen und Gesunden. Auf eine einmalige Gabe von 50 mg Tryptophan pro kg Körpergewicht reagierten nach seinen Angaben nur Gesunde mit einem Anstieg des 5-HIES-Wertes im Urin.

Anderson(13) gibt an, dass nach oraler Gabe von 3,5 g Tryptophan eine Verdoppelung des 5-HIES-Wertes im Urin zu beobachten sei.

Zeller(4) fand nach einer Belastung mit 50 mg Tryptophan pro kg Körpergewicht bei Gesunden einen deutlichen Anstieg der 5-HIES-Werte im Urin um fast das Doppelte des Ausgangswertes.

Kopin (20) und Banerjee(11) stimmen mit den hier zitierten Autoren überein, dass eine perorale Zufuhr von Tryptophan von einer Erhöhung des 5-HIES-Wertes im Urin gefolgt ist. Nur Feldstein (19) gibt an, dass er nach einer Belastung

mit 750 mg Tryptophan per os keine Veränderung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin fand.

Durch Tryptophangabe per os ist also nach den Angaben mehrerer Autoren eine Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin zu erzielen. Eiweissreiche Nahrung dagegen beeinflusst nach den Angaben von Feldstein (19), Todrick (7) und nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit den 5-HIES-Wert im Urin nicht. Man muss demnach wohl unterscheiden zwischen einer Belastung mit Tryptophan als Substanz in grösserer Menge und einer Zufuhr von tryptophanhaltigem Nahrungs - eiweiss. Wahrscheinlich handelt es sich im wesentlichen um ein Mengenproblem.

Die von uns erzielten Ergebnisse bei der Zufuhr von eiweissreicher Nahrung erscheinen uns so eindeutig, dass wir abschliessend zu folgender Feststellung kommen:

Das Nahrungseiweiss einer in üblicher Weise zusammengesetzten Kost hat beim Menschen keinen Einfluss auf die Höhe der 5-HIES-Ausscheidung im Urin. Bei psychopharmakologischen Untersuchungen braucht daher der Gehalt der Kost an Eiweiss nicht berücksichtigt zu werden. Diese Beobachtung ist umso wichtiger, als man die übrige Kost der Patienten durchaus nicht unbeachtet lassen darf, besonders nicht hinsichtlich bestimmter Früchte, wie Auberginen(2), roten Pflaumen(2), Avocado(2), Bananen (12,13,14,15,16), Tomaten(17), Wal - nüssen (18), Zwetschgen(21), Stachelbeeren(21), Johannis - beeren(21), Melonen(21), Mirabellen(21) und Ananas(24).

Z U S A M M E N F A S S U N G.

Die Bestimmung des Abbauproduktes des Serotonins, der 5-HIES im Urin, gilt als ein Indikator für den Serotoninstoffwechsel im Organismus. Einblick in den Serotoninstoffwechsel zu gewinnen ist von Bedeutung beim Vorliegen eines Carcinoidsyndroms und bei psychopharmakologischen Untersuchungen.

Bevor man jedoch die 5-HIES-Ausscheidung im Urin als einen Maßstab für den Serotoninstoffwechsel im Organismus heranzieht, muss man sicher sein, dass dieser Urinwert nicht durch andere Faktoren zu beeinflussen ist.

Es ist bereits bekannt, dass serotoninhaltige Früchte einen deutlichen Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung im Urin haben. Zufuhr von grösseren Mengen Tryptophan als Substanz hat nach den Ergebnissen der meisten Untersucher eine Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin zur Folge.

Ich habe nun die Frage überprüft, ob das tryptophan - haltige Nahrungseiweiss einen Einfluss auf die Höhe des 5-HIES-Wertes im Urin hat. In 3 Versuchsreihen habe ich bei Gesunden und bei neurologisch Kranken die 5-HIES-Ausscheidung im Urin unter Berücksichtigung des Eiweissgehaltes der Nahrung überprüft. Ich konnte dabei zunächst kein eindeutiges Ergebnis erzielen. Einige Resultate sprachen für, andere gegen eine Beeinflussung des 5-HIES-Wertes im Urin durch das Nahrungseiweiss. Später wurde die Methodik im Labor der Nervenklinik der Stadt und Universität Frankfurt/M. weiter verbessert, und es wurden zur obigen Fragestellung noch einige Versuche durchgeführt.

Als Ergebnis der Auswertung aller in der Arbeit aufgeführten Versuche kann abschließend festgestellt werden, daß das Nahrungseiweiss einer in üblicher Weise zusammengesetzten Kost keinen nachweisbaren Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung im Urin hat und bei psychopharmakologischen Untersuchungen nicht berücksichtigt werden muss.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S .

- 1) Udenfriend, S., Titus, E., Weissbach, H. - J. Biol. Chem. 216, 499 (1955)
- 2) Sjoerdsma, A. - J. Med. 261, 181 (1959)
- 3) Erspamer, V. - Rd. scient. farmit. 1:1 (1954)
- 4) Zeller, E.A. - Naturw. 44, 427 (1957)
- 5) Buscaino, G.A. - Arch. Neurol. Psychiatr. 80, 78 (1958)
- 6) Sano, I. - Schweiz. Med. Woch. Nr. 9, S. 214 (1957)
- 7) Todrick, A. - Brt. Med. J. 496 (1958)
- 8) Lauer, J.W. - Arch. Neurol. Psych. 80, 122 (1958)
- 9) Haverback, B.J. Davidson, J.D. - Gastroenterology 35:570 (1958)
- 10) Leyton, G.B. - Brit. Med. J., 1136 (1958)
- 11) Banerjee, S. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 657 (1958)
- 12) Crout, J.R., Sjoerdsma, A. - New Eng. J. Med. 261:23 (1959)
- 13) Anderson, J.A., Ziegler, M.R., Doeden, D. - Science 127, 236 (58)
- 14) Lewis, C.E. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 99:523 (1958)
- 15) Puerite Duany, J.A., Riemer, W.E., Miale, J.B. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98:499 (1958)
- 16) Waalkes, T.P., Sjoerdsma, A., Creveling, C.R., Weissbach H. Udenfriend, S., - Science 127:648 (1958)
- 17) West, G.B. - J. Pharm. Pharmacol. 10 : 589 (1959)
- 18) Kirberger, E., Dtsch. Med. Wschr. 18 (1962) 924
- 19) Feldstein, A. - Science 128:358 (1958)
- 20) Kopin I.J. - Science 129, 835 (1958)
- 21) Degkwitz, R., R. Frowein, E. Kirberger, C. Kulenkampf, U. Mohs: Klin. Wschr. 40 (1962) Heft 6
- 22) Tabachnik, I.A., Rubin, A.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101, 3 (1959)
- 23) Udenfriend, S. - Science 123, 668 (1956)
- 24) Bruce, D.W.: Nature 188 (1960) 147; J. Pharm. and Pharmacol. 13 (1961), 256
- 25) Woolley, D.W., Shaw, P. Brit. Med. J. II, 122 (1954)
- 26) Rodnight, R. - Biochem. J. 64, 621 (1956)
- 27) Langemann, Görres - Schweiz. Med. Wschr. 21, 607 (1957).

L e b e n s l a u f.

Ich, Paul Christian Dieter K r o m b a c h, wurde am 5.5.1935 als Sohn des Regierungsrats Dr. Walter Krombach und seiner Ehefrau Marianne, geb. Brendler, in Dresden geboren.

Von 1941 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Innsbruck und anschliessend bis 1946 in Liebstadt/Sachsen.

Von 1946 bis 1956 war ich Schüler im Leibniz - Real - Gymnasium in Frankfurt/Main - Höchst, wo ich am 1.3.1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Mai 1956 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johann-Wolfgang-von Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Nach dem 5. Semester bestand ich im Herbst 1958 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1959 studierte ich in Heidelberg, um anschliessend meine Studien in Frankfurt /Main fortzusetzen.

Während meines klinischen Studiums famulierte ich insgesamt 7 Monate in chirurgischen, neurochirurgischen, internen und psychiatrischen Kliniken in Frankfurt/Main, Montreux, Barcelona, Genua und Neuenbürg/Württ.

Im Herbst 1959 nahm ich bei Herrn Prof. Dr. Frowein in der Nervenlinik der Stadt und Universität Frankfurt/Main eine experimentelle Doktorarbeit an mit dem Thema:
"Hat das Nahrungseiweiss beim Menschen einen Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung im Urin ?"

Am 5.2.1962 bestand ich die ärztliche Prüfung in Frankfurt/Main mit dem Gesamturteil "sehr gut".

Vom 1.3.1962 bis 31.8.1962 hatte ich eine Stellung als Medizinalassistent in der Chirurgischen Klinik des Karl - Olga-Krankenhauses in Stuttgart.

Offenbach a.M., den 31.8.1962.

Paul Krombach

